

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-258810

⑬ Int. Cl.⁴

A 61 K 9/58
47/00

識別記号

3 3 4

庁内整理番号

J-6742-4C
D-6742-4C

⑭ 公開 昭和63年(1988)10月26日

審査請求 未請求 請求項の数 10 (全4頁)

⑮ 発明の名称 遅延された有効物質供与を有する結合剤不含顆粒

⑯ 特 願 昭63-85557

⑰ 出 願 昭63(1988)4月8日

優先権主張 ⑱ 1987年4月10日 ⑲ 西ドイツ(DE) ⑳ P3712095.6

㉑ 発 明 者 ウエルネル・コルザト オーストリア国、グラーツ、ケルント ネルストラーセ、
コ 432

㉒ 発 明 者 ブリギッタ・コルザト オーストリア国、グラーツ、ケルント ネル ストラーセ、
コーウアブネツグ 432

㉓ 出 願 人 ヘミー・ホルデイン オーストリア国、リンツ/ドナウ、ザンクト・ペーター・
グ・アクチエンゲゼル シャフト
ストラーセ、25

㉔ 代 理 人 弁理士 江崎 光好 外1名

明 細 書

1. 発明の名称

遅延された有効物質供与を有する結合剤不含顆粒

2. 特許請求の範囲

1) 有効物質又はその顆粒を全重量に対してポリ-D(-)-3-ヒドロキシ酪酸 1~20重量%の量で被覆することを特徴とする、薬学的有効物質又はその顆粒及びポリ-D(-)-3-ヒドロキシ酪酸から成る遅延された有効物質遊離を有する経口及び腸管外投与用結合剤不含顆粒。

2) 有効物質又はその顆粒を全重量に対してポリ-D(-)-3-ヒドロキシ酪酸 1~15%の量で被覆する請求項1記載の結合剤不含顆粒。

3) 有効物質又はその顆粒を全重量に対してポリ-D(-)-3-ヒドロキシ酪酸 3~10%の量で被覆する請求項2記載の結合剤不含顆粒。

4) 使用されるポリ-D(-)-3-ヒドロキシ酪酸の分子量は50,000から800,000の間である請求項1ないし3のいずれかに記載した結合剤不含顆粒。

5) 使用されるポリ-D(-)-3-ヒドロキシ酪酸の分子量は100,000 から400,000 の間である請求項1ないし4のいずれかに記載した結合剤不含顆粒。

6) 有効物質はセリプロロールヒドロクロリドである請求項1ないし5のいずれかに記載した結合剤不含顆粒。

7) 渦動流床顆粒によって製造する請求項1ないし6のいずれかに記載した結合剤不含顆粒。

8) 薬学的有効物質又はその顆粒を合成顆粒化法でポリ-D(-)-3-ヒドロキシ酪酸の溶液と共に噴霧し、溶剤を蒸発することを特徴とする、ポリ-D(-)-3-ヒドロキシ酪酸及び薬学的有効物質から成る遅延された有効物質遊離を有する経口又は腸管外投与用結合剤不含顆粒の製造方法。

9) 合成顆粒化法は渦動流床顆粒化法である請求項8記載の方法。

10) 結合剤不含顆粒をプレス加工して薬剤形となす請求項7ないし9のいずれかに記載した方法。

3. 発明の詳細な説明

BEST AVAILABLE COPY

特定の有効物質に関して、有効物質を長時間かけて連続的に供給する薬剤を製造することが有利であることは、知られている。したがって一連の薬理学的に有効な物質は経口、腸管外及び外用投与のために遅延された有効物質供与を有するガレックス製剤の投薬形が発達している。

この様な遅延作用を、たとえばアクリル樹脂ラッカーで粉末及び顆粒を被覆することによって得ることができる。この被覆及び通常また被覆すべき薬剤形は付加的に助剤及び充填剤を含有する。しかし特にアクリル樹脂ラッカーは異質の物質であり、生物学的に分解しない。

米国特許第3,773,919号明細書によれば、特定の、生物学的に分解しうるポリマー、すなわちポリグリコール酸、ポリ乳酸及び乳酸とグリコール酸とのコポリマーを遅延形の製造に使用することができる。その際この遅延形の製造にA)被覆加工、たとえば噴霧乾燥、流動床被覆又はマイクロカプセル化によって、B)包埋("embedding")によって又はC)緊密な混合、たとえば有効物質及びポリマ

しかし数時間の遅延作用を得るために、少なくとも20重量%のポリ-HBが不可欠である。このことは特に高い配量をしなければならない及びそれ故に多量の有効物質を含有する薬剤に対して不利である。更に不都合な浸透性質を有する問題となる薬剤を生じる。従って50重量%以上のポリ-HB割合でしか安定なマトリックスを形成せず、良好な遅延作用を得ることができない。たとえば有効物質200mgを含有する錠剤をこの方法で少なくとも200mgポリ-HBと混合しなければならない。その際生じる400mg重量以上の錠剤は、患者に対してその服用が全くわずらわしく、しかも負担になる程大きい。したがって生物学的に分解しうるポリマー材料のほんの僅かな量しか含有しない遅延性錠剤を製造し、それによって比較的小さい遅延性錠剤中に多量の有効物質を含有することが課題となる。

本発明者は、有効物質又はその顆粒から出発してポリ-HBを用いて結合剤不含顆粒を製造することができるとを見出した。この顆粒は少量の

一を溶剤中に溶解し、溶剤の蒸発によって行うことができる。その例中には確かに“包埋”による遅延形の製造しか記載されていない。そこにはポリラクチドを融解し、有効物質を導入し、熔融物中で懸濁し、熔融物を凝固させ、小粒子に粉碎することが述べられている。しかしこの方法の場合有効物質が熱的に分解される危険がある。更にそこで一般的項目でA)に記載した流動床顆粒化の後処理の場合、そこに記載されたポリラクチドは流動床顆粒化に不適当であることが分る。というのはポリマー溶液が種々の濃度での飛散に於て及び種々の溶剤の使用下で常に糸を引き、有効物質の均一な被覆を得ることができないからである。

ヨーロッパ特許公開第108,882号公報からポリ-D(-)-3-ヒドロキシ酪酸(以下ポリ-HBと略称する。)を、ポリマー担体材料として使用することは公知である。この場合ポリ-HBをそのまま有効物質と混合し、プレス加工して錠剤となす。その際有効物質を均一にポリ-HB-骨格に分布させる。

ポリ-HBでのみ被覆され、同時に良好な遅延作用を有し、助剤の添加なしに錠剤にプレス加工される。

従って本発明の対象は、薬学的有効物質又はその顆粒及びポリ-D(-)-3-ヒドロキシ酪酸から成る遅延された有効物質遊離を有する、経口及び腸管外用と結合剤不含顆粒であり、この際その有効物質顆粒を全重量あたりポリ-D(-)-3-ヒドロキシ酪酸1~20重量%の量で被覆することを特徴とする。

本発明による顆粒は、ポリ-HBの特定割合で被覆された有効物質又はその顆粒からのみ成る。これは良好な流動性質を有し、驚くべきことに付加的な助剤又は充填剤なしに問題なく錠剤へプレス加工することができる。

原則的にすべての有効物質又はその顆粒を使用することができ、広範に応用することができる。

このことに関する例としては、有効物質7-ヒドロキシエチルテオフィリンである。本発明は、多量の有効物質を有する錠剤の場合に、特に重要であ

る。というのは錠剤の大きさは減少されたポリ-HB-含有量によって著しく小さいことができるからである。この様な有効物質に対する例は、セリプロロールヒドロクロリド、ヘキソベンジヒドロクロリド、イブプロフェン、ジクロフェナック-Na 等々である。

得られる遅延作用は一方で使用される有効物質の物理的性質に依存し、他方でポリ-HB の被覆の厚さに及び使用されるポリ-HB の分子量による。被覆が厚くなればなる程及び（又は）使用されるポリ-HB の分子量が高くなればなる程、有効物質を徐々に遊離するので、すべての有効物質に関して2つのパラメーターが所望の遅延時間を達成するために使用される。ポリ-HB の被覆は顆粒の全重量あたり 1~20重量%、好ましくは 1~15重量%である。3~10重量%の範囲が特に好ましい。

本発明の著しい特色は、多くの有効物質を少量のポリ-HB で被覆することができることである。この際それにもかかわらず良好な遅延性質が達成される。

よってポリ-HB の溶液と共に噴霧し、その後溶剤の蒸発後本発明による顆粒が得られる。

渦動流床顆粒化の使用が特に有利である。というのはこの方法ですべての処理工程を同一容器中で実施するからである。有効物質又はその顆粒を予め存在させ、ポリ-HB-溶液と共に噴霧する。空気又は不活性ガスの供給によって渦動流床を形成し、維持する。この際有効物質又はその顆粒を溶剤の蒸発下にポリ-HB の薄層で被覆する。

球状多孔性顆粒を生じる。これは結合剤又はその他の助剤の添加なしにプレス加工して、任意の形の圧搾物となすことができる。

例 1

セリプロロールヒドロクロリド-顆粒100gを渦動流床顆粒化容器中に予め存在させ、クロロホルム (20%溶液) 中にポリ-D(-)-3-ヒドロキシ酪酸 6gを含有する溶液 300ml (分子量142.935) と共に1バールの噴霧圧で、温度40℃で噴霧する。その際空気の吸入によって渦動流床を形成し、溶剤を蒸発する。この場合顆粒はポリ-HB の薄層を有す

ポリ-HB の分解生成物、D(-)-3-ヒドロキシ酪酸は生体に特有な物質であり、したがって物質代謝に於て全く害とならない。

使用されるポリ-HB を、たとえばヨーロッパ特許公開第149,774号公報に従って、バイオテクノロジーによりアルカリゲネス属の微生物の好気性培養によって製造する。本発明による顆粒を製造するために、常法で分子量約50,000ないし約800,000のポリ-HB を使用する。この際100,000ないし400,000の範囲が特に好ましい。

また本発明の対象は、薬学的有効物質又はその顆粒を顆粒化法でポリ-D(-)-3-ヒドロキシ酪酸の溶液と共に噴霧し、溶剤を蒸発することを特徴とする、結合剤不含顆粒の製造方法である。

この方法でポリ-HB をこれに適する溶剤、たとえばメチレンクロリド又はクロロホルム中に溶解する。溶剤の量は溶剤の種類、使用されるポリ-HB の分子量及び噴霧温度による。噴霧温度はほぼ35から50℃の間である。有効物質を粉末として又は顆粒として使用し、次いで任意に合成顆粒化法に

る。

ポリ-HB の渦動流床顆粒(WSG)含有率は全重量に対して 5~6 %である。生じる顆粒から圧力 2.5t—これは245.3N/mm²に相当する—で錠剤を製造する。

| | |
|-------------|------------------------|
| WSG の見かけ容量: | 3.8 ml/g |
| WSG の振動容量: | 3.09 ml/g |
| 錠剤の大きさ: | d=9.2mm h=4.2mm |
| 錠剤の平均重量: | 218.8mg ±5.3mg (±2.4%) |
| 破壊強度: | 19.61kp |

同様な方法で顆粒及び錠剤も例2-9で製造する。

表 1

| 例 | 有効物質 | 分子量 | %ポリ- | 溶剤 | 噴霧温度 |
|---|-------------------|---------|------|-------------------|------|
| | | ポリ-HB | HB | | ℃ |
| 1 | セリプロロールヒドロクロリド | 142.935 | 5-6 | CHCl ₃ | 40 |
| 2 | " | 142.935 | 4-5 | " | 40 |
| 3 | " | 278.726 | 2-3 | " | 40 |
| 4 | " | 278.726 | 3-4 | " | 40 |
| 5 | " | 604.691 | 1-2 | " | 40 |
| 6 | 7-ヒドロキシ-エチルテオフィリン | 604.691 | 1 | CHCl ₃ | 40 |
| 7 | ヘキソベンジンジヒドロクロリド | 604.691 | 1 | " | 40 |
| 8 | イブプロフェン | 604.691 | 1 | " | 40 |
| 9 | ジクロフェナク-Na | 604.691 | 1 | " | 40 |

試験管内有効物質遊離

セリプロロールヒドロクロリド-錠剤(例1~5)の遅延性質を測定するために、錠剤を0.9%塩化ナトリウム溶液100ml中に37℃で密閉された褐色ガラスビン中で振とうし、30又は60分の間隔で遊離された有効物質質量について調べる。ハーフ-チェンジ(Half-change)方法—この場合pH-値を連続的に8時間以内でpH1.3からpH7.3に増加させ、但し上述の間隔で有効物質遊離を測定する—も試験に適用され、同一の結果を生じる。セリプロロールの定量分析測定は分光測光によって適する希釈度で324nmで行われる。その他の有効物質(例6~9)を有する錠剤の遅延性質をハーフ-チェンジ法に従って測定する。定量分析測定は分光測光によって行われる(7-ヒドロキシエチルテオフィリン:273nm、ヘキソベンジンジヒドロクロリド:266nm、イブプロフェン:264nm、ジクロフェナク-Na:275nm)。

表 II

遊離された有効物質質量(全重量に対する重量%)

| 時間(h) | 0.5 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 24 |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 例 1 | 17.46 | 26.33 | 40.62 | 52.29 | 58.81 | 64.87 | 70.26 | 77.36 | 80.49 | 95.53 |
| 2 | 26.42 | 42.72 | 63.05 | 76.74 | 86.06 | 92.15 | 94.73 | - | - | 98.77 |
| 3 | 22.08 | 34.96 | 55.66 | 68.94 | 76.69 | 84.19 | 88.62 | 91.76 | 92.68 | 98.38 |
| 4 | 17.91 | 27.60 | 42.26 | 54.37 | 61.41 | 71.36 | 75.82 | 81.39 | 86.52 | 99.99 |
| 5 | 28.06 | 47.08 | 69.44 | 83.82 | 89.88 | 95.61 | 95.88 | - | - | 97.31 |
| 6 | - | 24.61 | 41.05 | 56.80 | 61.77 | 69.43 | 75.43 | - | 85.31 | - |
| 7 | - | 14.70 | 27.21 | 41.34 | 48.88 | 58.72 | 67.40 | - | 77.73 | - |
| 8 | - | 1.11 | 1.64 | 5.49 | 8.82 | 13.14 | 16.89 | - | 24.08 | - |
| 9 | - | - | - | 5.50 | 9.78 | 13.71 | 29.03 | - | 42.62 | - |

BEST AVAILABLE COPY